



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina 2012/2013

OSTEOGENESIS IMPERFECTA: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Vera Lúcia Ferreira Luís

Orientador

**Manuel André dos Santos Gomes, Assistente Graduado de Ortopedia e Professor Auxiliar
Convidado de Ortopedia do ICBAS**

Porto 2013

Resumo

A Osteogenesis Imperfecta é uma doença genética rara que afeta o tecido conjuntivo. O fenótipo é muito variável e caracteriza-se por fragilidade óssea com ocorrência de fraturas ao mínimo trauma, frequentemente acompanhada de escleróticas azuis, Dentinogénese Imperfecta, baixa estatura e hipoacusia. Tem uma incidência de 1 em cada 10000 – 20000 nascimentos, e estima-se que em Portugal existam cerca de 660 portadores. Em 1979, Sillence classificou a doença com base em evidências clínicas e radiográficas, dividindo em 4 tipos. O tipo I é a forma mais leve da doença. O tipo II a mais severa, sendo geralmente letal no período perinatal. O tipo III, também chamado deformante progressiva é a forma não letal mais severa. O tipo IV tem um fenótipo variado que varia entre o tipo I e III. Estes tipos são causados por mutações autossómicas dominantes nos genes COL1A1 e COL1A2. Recentemente, mutações autossómicas recessivas foram descritas, surgindo 5 novas formas da doença. O diagnóstico é geralmente feito com base em critérios clínicos e radiográficos. O tratamento pode ser médico, cirúrgico ou farmacológico e visa tratar as manifestações da doença, uma vez que não há cura.

O Objetivo desta revisão bibliográfica é apresentar informação atual sobre Osteogenesis Imperfecta, que por ser uma doença rara, pode ser difícil de reconhecer pelos clínicos, nomeadamente pediatras e médicos de família, que são, muitas vezes os primeiros a avaliar estes doentes.

Foi feita uma pesquisa na PubMed, selecionando os artigos relacionados com Osteogenesis Imperfecta.

Conclui que o facto de existirem poucos doentes, torna difícil estudar e compreender totalmente esta patologia. Apesar de haver muita informação disponível, e de muitos estudos terem sido efetuados ao longo de muitos anos, ainda não está totalmente esclarecida a fisiopatologia desta doença, e um tratamento eficaz e definitivo ainda não está estabelecido.

Palavras-chave: osteogenesis imperfecta, doença genética, fragilidade óssea escleróticas azuis, dentinogenesis imperfecta.

Abstract

Osteogenesis Imperfecta is a rare genetic disorder where connective tissue is affected. The phenotype is highly variable, characterized by bone fragility with fractures occurring with minimal trauma, often accompanied by blue sclera, Dentinogénese Imperfecta, short stature, hearing loss. it occurs in 1 in 10 000 – 20 000 births, and is estimated that in Portugal there are about 600 carriers. In 1979, Sillence classified the disorder based in clinical and radiographic evidence in 4 types. Type I is the mildest form, type II is the most severe, generally perinatally lethal. Type III, also called progressive-deforming is the most severe, nonlethal form. Type IV has a broad phenotypic range that overlaps with types I and III. These are caused by autosomal dominant mutations in COL1A1 e COL1A2 genes. Recently, autosomal recessive mutations have been described, emerging 5 new forms of the disorder. The diagnosis is generally made based in clinical and radiographic criteria. Available treatments include medical, surgical and pharmacological approaches. The aim is to treat the manifestations since there is no cure.

The objective of this literature review is to present current information about Osteogenesis Imperfecta, which is a rare disease, and can be difficult to recognize by clinicians, including pediatricians and family physicians, who are often the first to evaluate these patients.

I concluded that with so few patients, it's difficult to study and fully understand this pathology. Although there is much information available, and many studies have been carried out over many years, is still not fully clarified the pathophysiology of this disease, and an effective treatment has not been established definitively.

Keywords : osteogenesis imperfecta, genetic disorder, bone fragility, blue sclera, dentinogenesis imperfecta

Introdução

A Osteogenesis Imperfecta (OI), também conhecida como Doença a dos Ossos de Vidro, doença de Lobstein, Fragilitas ossium ou ainda Doença de Vrolik, é uma doença genética rara, do tecido conjuntivo, caracterizada por fragilidade óssea e osteopenia. O padrão de hereditariedade mais comum é o autossómico dominante, no entanto estão identificados casos de hereditariedade recessiva e também mutações de novo em crianças cujos pais não são afetados. O tecido conjuntivo é sempre afetado, sendo que na maioria dos casos existe comprometimento da estrutura do colagénio tipo I. Em 1979, David Sillence, baseado-se em evidências clínicas e radiográficas, foi o primeiro a classificar a doença em 4 tipos, em que as mutações são dominantes e ligadas a mutações nos genes COL1A1 e COL1A2. No entanto, mais recentemente descobriram-se mutações autossómicas recessivas e foram classificados mais tipos, com base em características histológicas e moleculares. A apresentação clínica é extremamente variável, incluindo: suscetibilidade aumentada para fraturas, massa óssea reduzida, baixa estatura, deformidades esqueléticas progressivas, escleróticas azuladas, Dentinogénese Imperfeita (DI), hiperlaxidez articular e hipoacusia. As complicações menos frequentes são invaginação basilar, convulsões, dilatações das grandes artérias como o aneurisma aórtico, prolapso da válvula mitral, obstipação e cálculos renais. Segundo dados divulgados pela Associação Portuguesa de Osteogenesis Imperfecta (APOI) é a doença óssea genética mais comum e a sua incidência é de 1 em cada 10 000 – 20 000 nascimentos, porém as formas ligeiras são provavelmente sub-diagnosticadas. Apenas 0,008% da população mundial é afetada por OI, admitindo-se atualmente meio milhão de doentes em todo o mundo. Em Portugal não existe registo nacional mas estima-se a existência de aproximadamente 660 portadores, sendo que apenas cerca de uma centena estão diagnosticados e em seguimento.

O colagénio é constituído por 3 cadeias polipeptídicas (cadeias α) enroladas sobre si em hélice, unidas por pontes de hidrogénio, formando uma superhélice tripla. Os principais aminoácidos constituintes são a glicina (33,5%), a prolina (12%) e a hidroxiprolina (10%). Cada terceiro aminoácido vira-se para o interior, e o mais pequeno dos aminoácidos, a glicina, é recrutado para o efeito. A sequência de aminoácidos segue o padrão Glicina-X-Y, com resíduos abundantes de prolina em X e hidroxiprolina em Y. O colagénio tipo I ($\alpha 1\alpha 2$) trata-se do tipo de colagénio mais abundante, representando 90% do colagénio tecidual total, responsável por 70 a 80% do peso seco dos tecidos fibrosos densos que formam o sistema músculo-esquelético. Este heterodímero é constituído por duas cópias da cadeia $\alpha 1$, codificada pelo gene COL1A1 no cromossoma 17, e uma

cadeia $\alpha 2$ codificada pelo gene COL1A2 no cromossoma 7. A OI do tipo I é causada por defeito na quantidade de colagénio, pois é produzida apenas metade da quantidade que seria de esperar, sendo que a qualidade deste está intacta (1). O mesmo não acontece nos tipos II, III e IV, em que existem defeitos estruturais em uma das cadeias de colagénio. 80% destas mutações estruturais ocorrem devido a substituições dos aminoácidos constituintes (2).

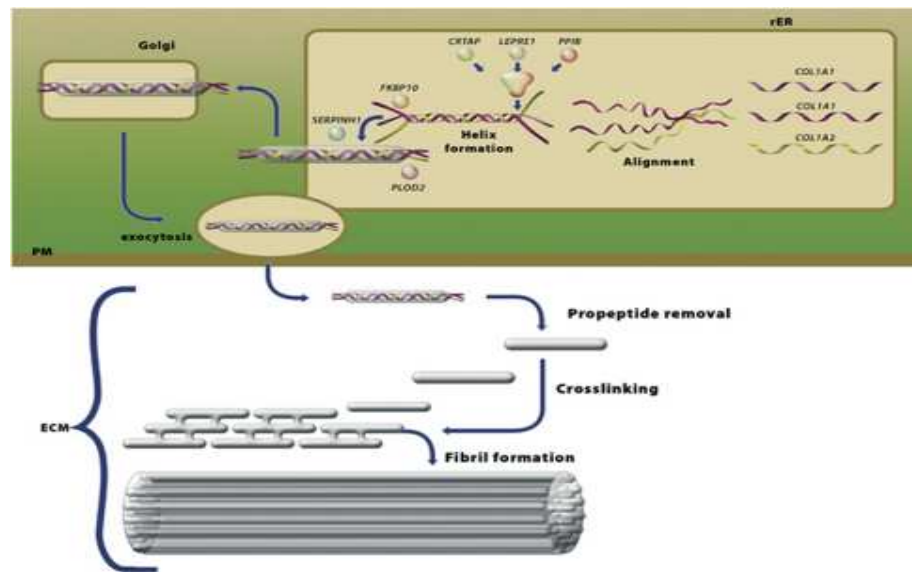


Figura 1 – Imagem ilustrativa da biossíntese do colagénio tipo I

Imagem retirada de: van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M (2012) EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. Eur J Hum Genet. 20:11–19.

Durante a formação do colagénio (Fig. 1), há um complexo multifuncional essencial á correta montagem das cadeias que formam o heterodímero. Trata-se do complexo de 3-hidroxiلاção do colagénio, localizado no retículo endoplasmático (RE). É constituído por uma proteína associada a cartilagem (CRTAP - cartilage associated protein), uma enzima prolil 3-hidroxilase1 (P3H1) e finalmente uma peptidil-prolil cis-trans isomerase B (PPIB) também conhecida como ciclofilina B (CyPB). O complexo tem também a função de chaperona, e além disso, cada um dos componentes são proteínas multifuncionais com funções extracelulares independentes. Mutações nos genes que codificam para chaperonas presentes no RE foram implicadas em diversas formas de OI descobertas

mais recentemente. Um dos genes, associado ao tipo VIII de OI é o LEPRE1, codificador da P3H1. Esta é o componente enzimático presente no complexo 3-hidroxilação, indispensável para modificações necessárias das cadeias de pró-colagénio durante a biossíntese da molécula do colagénio (3). O gene CRTAP, que codifica para a proteína CRTAP, é responsável pelo tipo VII de OI (4). A chaperona HSP47, codificada pelo gene SERPINH1, específica para o colagénio, liga-se e acompanha a molécula de pro-colagénio juntamente com a CyPB até ao complexo de Golgi (5). Defeitos nesta proteína implicam uma secreção retardada do colagénio e fibrilhas anormais (6). Está associada aos tipos de OI VI e X. A chaperona FKBP65 é codificada pelo gene FKBP10, e está também associada a uma secreção retardada de colagénio, dilatação do RE e presença de agregados intracelulares de colagénio (7). A Tabela 1 resume os tipos de OI e as mutações associadas.

Tabela 1 – Resumo das características dos tipos de OI atualmente classificados

	Tipo de OI	Herança	Fenótipo	Gene afetado
Classificação de Sillence	I	AD	Ligeiro	Alelo COL1A1
	II	AD	Letal	COL1A1/COL1A2
	III	AD	Deformante progressiva	COL1A1/COL1A2
	IV	AD	Moderado	COL1A1/COL1A2
Proteína transmembranar	V	AD	Histologia distinta do IV	IFITM5
Chaperona alterada	VI	AR	Defeito na mineralização	SERPINF1 (HSP47)
Complexo de 3-hidroxilação	VII	AR	Severo	CRTAP
	VIII	AR	Severo a letal	LEPRE1 (P3H1)
	IX	AR	Moderado a letal	PPIB (CyPB)
Chaperonas alteradas	X	AR	Severo a letal	SERPINF1 (HSP47)
	XI	AR	Deformante progressiva	FKBP10 (FKBP65)

Classificação

Tipo I

Trata-se da forma mais leve e mais comum da doença, representando cerca de 50% da população total de doentes. Pode ser transmitida por um portador de mosaicismo, ou surgir em famílias não afetadas, por uma mutação espontânea. Testes bioquímicos têm revelado a quantidade de colagénio está diminuída, mas a estrutura apresenta-se normal. Geralmente não detetada á nascença. Os doentes tendem a apresentar osteoporose desde jovens, a sua primeira fratura pode acontecer em idade pré-escolar, causadas por traumas mínimos, normalmente durante a aprendizagem da marcha. Apresentam fraturas frequentes durante a puberdade, com tendência a diminuir posteriormente. Os ossos longos são tipicamente ligeiramente curvos (Fig. 2). Podem ocorrer luxações do ombro ou do cotovelo, e ainda compressão mínima das vertebraas centrais, responsável por dores crónicas.



Figura 2 – Raio X mostra ligeira curvatura de ambos os fémures, não visível clinicamente, em doente com OI tipo I.

Imagem retirada de: Aglan MS, Hosny L, El-Houssini R, Abdelhadi S, Salem F, ElBanna AS, et al. (2012) A scoring system for the assessment of clinical severity in osteogenesis imperfecta. J Child Orthop. 6:29–35.

A estatura da criança pode manter-se dentro dos valores médios, ou ligeiramente abaixo dos restantes membros da família não afetados pela doença, mas o comprimento dos membros inferiores tende a ser desproporcionalmente curto. A presença de escleróticas azuis é uma característica importante na classificação de Sillence, no entanto ela nem sempre está presente. Há uma elevada incidência de perda de audição que geralmente surge com mais frequência no adulto-jovem. O tipo I é ainda dividido em A, cujos doentes apresentam DI, e B em que esta está ausente.

As pessoas com OI tipo I tendem a sofrer alguma pressão psicológica por não sentirem apoio e proteção para a sua fragilidade na sociedade, pois a sua aparência é normal. A família, sobretudo os pais, devem apresentar relatórios médicos do diagnóstico de OI, para evitar acusações de maus-tratos nos Serviços de Urgência. Os principais cuidados e vigilância neste tipo de OI incluem sobretudo avaliações no atraso de desenvolvimento físico e motor, fragilidade e instabilidade das articulações e ligamentos, fraqueza muscular, prevenção de fraturas e proteção da coluna vertebral.

Tipo II

É uma forma letal perinatal e representa a forma mais severa da doença. Os recém-nascidos têm baixo peso, membros muito curtos, peito pequeno e os ossos do crânio macios. Frequentemente as pernas apresentam-se em abdução. Radiologicamente verifica-se uma diminuição da mineralização da calote craniana, corpos vertebrais achatados, fêmures encurtados e largos, costelas curtas e deformadas, bastante osteoporóticos com um córtex mínimo ou inexistente. O crânio é relativamente grande em relação ao tronco, as fontanelas estão aumentadas, e a criança tende a apresentar uma face triangular com nariz pequeno e escleróticas azul-acinzentadas. O tórax tende a ser deformado, com um ápice estreito. Os pulmões e a árvore respiratória estão subdesenvolvidos, pelo que os problemas respiratórios são comuns. Radiograficamente podem-se detetar diversas fraturas in útero e em diversas fases do processo de cura, que podem ser diagnosticadas nas ecografias de rotina da gravidez (Fig. 3)



Figura 3 – Ultrassonografia – imagem axial mostrando múltiplas fraturas das vertebrae (setas) e colapso da caixa torácica.

Imagem retirada de: Lee SH, Cho JY, Song MJ, Min JY, Han BH, Lee YH, et al. Fetal Musculoskeletal Malformations with a Poor Outcome: Ultrasonographic, Pathologic, and Radiographic Findings. Korean J Radiol. 3:113–124.

Os cuidados principais que se levantam com tipo II de OI incluem a obtenção de um diagnóstico preciso, aconselhamento genético e apoio psicológico à família, assistência respiratória e cardíaca à criança.

Tipo III

Também conhecido como tipo deformante progressiva, é a forma mais severa da doença compatível com a vida, no entanto é altamente limitante, levando grande parte dos doentes à morte durante a infância ou nos primeiros anos da vida adulta, devido a complicações respiratórias ou neurológicas. À nascença, as crianças apresentam os membros ligeiramente curtos e curvos, o tórax pequeno, e a calote craniana macia. O grau de fragilidade óssea e a quantidade de fraturas variam significativamente mas geralmente podem-se contar centenas durante a vida destes doentes que podem apresentar curvaturas de 70 a 90°, causadas pela tensão normal dos músculos sobre os ossos ou pela consolidação de fraturas. Estas crianças têm uma estatura francamente diminuída e os adultos não costumam atingir mais de 1,02 metros, sendo os membros inferiores mais proporcionais relativamente ao tronco do que nos doentes do tipo II. Um achado radiográfico frequente são as chamadas calcificações tipo pipoca, causadas pela desorganização na região do disco epifisário (Fig 4). É encontrado em mais de metade dos doentes entre os 4 e os 14 anos, tendo resolução na altura em que a epífise fecha. A deformação da caixa torácica é frequente pela presença de escoliose, pectus excavatum

ou pectus carinatum, e ainda compressão vertebral, sendo comuns os problemas respiratórios.



Figura 4 – Radiografia de uma doente de 13 anos, mostrando uma escoliose severa e calcificações tipo pipoca, na região das cabeças umerais.

Imagem retirada de: Snoeckx A, Vanhoenacker FM, Parizel PM (2008) Popcorn calcifications in Osteogenesis Imperfecta JBR-BTR, 91:176.

É típica a forma triangular da face, em alguns casos devido ao sobredesenvolvimento da cabeça, em outros devido à proeminência dos ossos da cara. As escleróticas podem ser brancas, azul, roxas ou cinzentas. A DI pode ocorrer, mas não é característica deste tipo.

Tipo IV

Considerado moderadamente severo, o tipo IV varia no que diz respeito à gravidade das fraturas, podendo estas ser esporádicas, como no tipo I, ou gravíssimas, como as do tipo III. Em média, os doentes deste tipo sofrem dezenas de fraturas, que ocorrem na sua maioria antes da puberdade e mais tarde durante a meia-idade, sugerindo uma proteção das hormonas sexuais. Geralmente têm um atraso no crescimento, podendo este ser de moderado a grave. Este é o principal facto que as distingue do tipo I onde, como já foi dito, habitualmente o crescimento é normal. O peso habitualmente está diminuído para a idade, as proporções do esqueleto são aproximadamente normais, e o crânio é macrocefálico. Compressão vertebral, escoliose e hiperlaxidez das articulações também é comum. O tipo IV é dividido em A, se a DI está

presente, ou B se a DI está ausente. Como no tipo III, estão também descritas calcificações tipo pipoca nestes doentes, mas não tão frequentes e o encurvamento dos ossos longos também é comum, mas com menor intensidade. As escleróticas costumam ter uma coloração azul clara durante a infância, e a intensidade da cor tende a tornar-se cada vez mais clara, chegando a tornar-se branca na adolescência ou fase adulta. Os indivíduos sofrem de uma osteoporose bastante significativa, mas com intervenção médica podem ter uma marcha normal durante toda a sua vida.

Tipo V

Este tipo pode ser difícil de distinguir do tipo IV pois ambos os tipos apresentam fraturas frequentes, deformidade moderada, hiperlaxidez articular e a perda de mobilidade é infrequente. No entanto existem algumas diferenças clínicas, histológicas e moleculares. A limitação severa na pronação e supinação dos antebraços, que resulta da calcificação da membrana interóssea entre o rádio e o cúbito (Fig. 5), restringe a rotação e pode provocar luxação da cabeça do rádio.



Figura 5 – Raio X mostra ossificação da membrana interóssea do antebraço.

Imagem retirada de: Lee DY, Cho TJ, Choi IH, Chung CY, WJ, Kim JH, et al. (2006) Clinical and Radiological Manifestations of Osteogenesis Imperfecta Type V. J Korean Med Sci. 21:709–714.

É comum a presença de uma banda metafiseal radiopaca imediatamente adjacente ao disco epifisário, durante a fase de crescimento e de grandes calos

hipertróficos nos ossos longos (Fig. 6), nos locais de fraturas ou cirurgias prévias, ou podem surgir espontaneamente (8).



Figura 6 – Raio X mostra formação de calo ósseo hipertrófico, 6 semanas após a ocorrência da fratura.

Imagem retirada de: Lee DY, Cho TJ, Choi IH, Chung CY, WJ, Kim JH, et al. (2006) Clinical and Radiological Manifestations of Osteogenesis Imperfecta Type V. J Korean Med Sci. 21:709–714.

Estes indivíduos não apresentam escleróticas azuis nem DI. Histologicamente, as lamelas ósseas, apresentam um arranjo irregular em rede (mesh like) (Fig. 7). Molecularmente, o colagênio tipo I não apresenta alterações, nem foram detetadas mutações nos genes COL1A1 e COL1A2 (9). Recentemente foi identificada uma mutação que responsável por esta forma de OI, no gene IFITM5 que codifica uma proteína transmembranar induzida por interferão 5 (IFITM5 - interferon-induced transmembrane protein 5). Foi identificada em padrões familiares da doença e também em casos *de novo*. Esta proteína encontra-se exclusivamente no tecido ósseo e tem um papel importante na formação do osso (10).

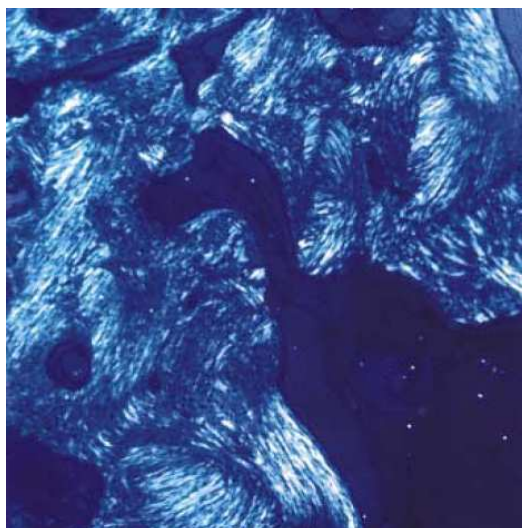


Figura 7 – Padrão lamelar mesh like, característico da OI tipo V.

Imagem retirada de: Lee DY, Cho TJ, Choi IH, Chung CY, WJ, Kim JH, et al. (2006) Clinical and Radiological Manifestations of Osteogenesis Imperfecta Type V. J Korean Med Sci. 21:709–714.

Tipo VI

Trata-se de uma forma extremamente rara da doença, autossômica recessiva (11). A sua gravidade é moderada a severa e clinicamente semelhante à OI tipo IV. É causada por mutações no gene *SERPINF1* que codifica a chaperona HSP47 (Fig. 1) A distinção é feita apenas através de critérios moleculares e histológicos. As lamelas apresentam-se com padrão em escamas de peixe (Fig. 8), e há uma diminuição no volume de osso mineralizado secundária a um aumento do volume de osteoide. As características destes indivíduos incluem uma baixa estatura, hiperlaxidez articular, compressão vertebral, escleróticas brancas ou ligeiramente azuis e não apresentam DI. Achados radiológicos comuns são as deformidades dos ossos longos, coxa vara e protusão acetabular (12). As primeiras fraturas ocorrem durante a infância, e a sua frequência é maior do que a descrita no tipo IV. As deformidades causadas por fraturas dos ossos longos podem ser moderadas a severas, e geralmente são necessários auxiliares de marcha para manter a mobilidade dos indivíduos.

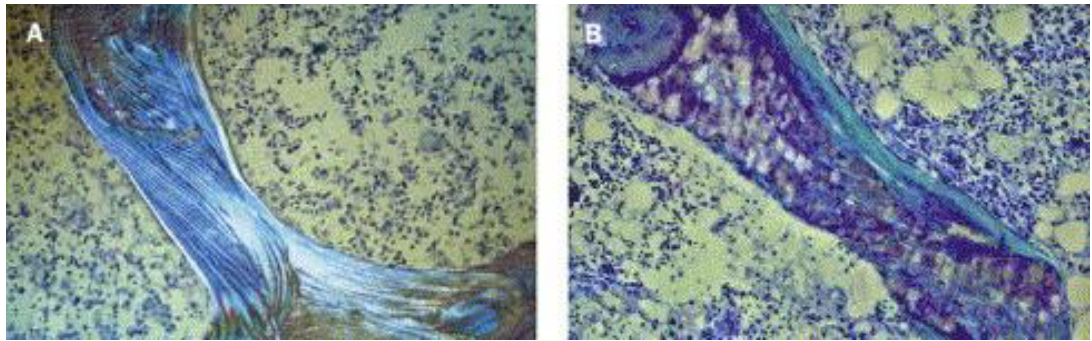


Figura 8 – Padrão lamelar ósseo á luz polarizada. A - Osso normal. B – Padrão em escamas de peixe

Imagem retirada de: Rauch F, Glorieux FH, (2004) Osteogenesis Imperfecta. The Lancet 363:1377-1385.

Tipo VII

Este é um tipo de OI que pode ser letal. Causada por mutações no gene CRTAP no cromossoma 3p22. O gene CRTAP codifica a proteína associada a cartilagem (CRTAP) (Fig 1). Foram encontradas pelo menos 5 mutações que são responsáveis por cerca de 2 a 3% dos casos de letalidade em doentes com OI (4). Fraturas e deformidades dos membros estão presentes ao nascimento. As fraturas são recorrentes mas tendem a cessar após a puberdade. Radiograficamente é característica a presença de coxa vara e rizomelia (13). Os recém-nascidos geralmente desenvolvem insuficiência respiratória no período neonatal e morrem frequentemente devido a infecções pulmonares. A circunferência cefálica é pequena ou normal, apresentam exoftalmia e a esclerótica é branca ou ligeiramente azulada (4). Estas crianças geralmente têm a marcha preservada sem necessidade de auxiliares.

Tipo VIII

É uma forma autossômica recessiva também severa ou letal. Neste tipo, o componente enzimático P3H1 codificado pelo gene LEPRE1 (Fig. 1), encontra-se deficiente. O fenótipo é altamente variável e assemelha-se aos tipos II e III, sendo difícil a sua distinção no período perinatal. No entanto, com o desenvolvimento, algumas características ajudam na distinção destas entidades. Os doentes apresentam escleróticas brancas, a circunferência cefálica é normal a baixa, os ossos longos são curtos, e também apresentam rizomelia. São características a estatura extremamente baixa, osteoporose severa e calcificações em pipoca durante o desenvolvimento. Alguns indivíduos sobreviveram até a segunda ou terceira década.

Tipo IX

Este tipo de OI foi recentemente descrito, e é causado por deficiência na ciclofilina B (CyPB) codificada pelo gene PPIB. O fenótipo é variável, pode ser severo ou letal (14). Estes indivíduos apresentam um fenótipo distinto dos tipos VII e VIII, pois não apresentam rizomelia, mas apresentam a esclerótica branca (15). Têm também uma baixa estatura moderada, e podem ou não apresentar compressões vertebrais.

Tipo X

Recentemente verificou-se que a ausência ou disfunção da chaperona HSP47, codificada pelo gene SERPINF1, é responsável pelo tipo VI e X de OI (16,17). As crianças apresentam uma forma severa da doença com DI, escleróticas azuis e cálculos renais requerendo nefrectomia (18).

Tipo XI

Este tipo de OI surgiu quando se verificou que alguns doentes turcos e mexicanos apresentavam mutações no gene FKBP65 que codifica a chaperona FKBP1 (Fig. 1). Todos os probandos apresentavam fraturas nos ossos longos, hiperlaxidez articular, platispondilia e escoliose, no entanto as escleróticas e os dentes encontravam-se normais. Histologicamente, o padrão lamelar ósseo é em escamas de peixe como ocorre no tipo VI. Os dois indivíduos turcos apresentavam ainda níveis elevados de fosfatase alcalina (19). Até à data não foram reportadas mutações em comum nos tipos VI e XI de OI, que possa explicar o padrão lamelar ósseo encontrado, o que pode indicar que exista um mecanismo comum em mutações genéticas diferentes.

Outras mutações genéticas têm sido estudadas, por causarem síndromes que se assemelham a OI (20). No entanto a informação disponível ainda é escassa e ainda não são oficialmente consideradas formas de OI. É o caso da Síndrome de Bruck em que o gene PLOD2 mutado codifica a enzima lisil-hidroxilase, necessária para a modificação pós-transacional da lisina em hidroxilisina, é descrito como sendo uma forma de OI com contraturas congénitas (21). A Síndrome Osteoporose Pseudoglioma é descrita como uma forma severa de OI que causa cegueira. Resulta de mutações no gene LRP5 que codifica um receptor transmembranar (Low-density lipoprotein receptor-related protein 5). A síndrome de Cole Carpenter é descrita como OI com craniosinostose e proptose.

Características secundárias da OI

Escleróticas azuis

É uma característica definidora na classificação de Sillence, sendo que estas se encontram azuis no tipo I e brancas no tipo IV, o que resultou no agrupamento de crianças com características inconsistentes do esqueleto. No entanto é mais correto pensar nesta característica como secundária e não como definidora do tipo de doença, uma vez que ela nem sempre está presente. O tom azulado (Fig. 9) pode resultar da diminuição da espessura da esclerótica. Contudo, pode ocorrer em escleróticas de espessura normal, sendo que nestes casos, tecidos com diferente composição de proteoglicanos, e consequentemente, diferentes estados de hidratação, pode resultar num tom azulado devido a reflexão das ondas de radiação visível (22).



Figura 9 – Esclerótica azul em doente de 56 anos com OI tipo I.

Imagem retirada de: Wheatley K, Heng L, Sheppard M, Schneider H, Moat N, Cordingley J, et al. A Case of Spontaneous Intestinal Perforation in Osteogenesis Imperfecta. Published online doi: 10.4021/jocmr369w

Dentinogenesis Imperfecta (DI)

O componente mais abundante na constituição dentária é a dentina, que é formada em grande parte por colagénio tipo I. A DI associada a OI é classificada como sendo do tipo I, e tem um comportamento genético recessivo, enquanto a DI tipo II e III, são herdados de forma autossómica dominante e não estão associados a outras patologias (23). Clinicamente é caracterizada por dentes translúcidos e escurecidos (Fig. 10), podendo adquirir uma coloração que varia entre o cinzento, amarelo e castanho. Os

dentes encontram-se enfraquecidos com perda acentuada de esmalte, desgastando-se ou quebrando com facilidade. Afeta tanto a dentição decídua como a permanente, sendo menos grave na última. A erupção dentária pode estar acelerada ou atrasada nestes doentes (24). Histologicamente, evidencia-se a disposição anômala da dentina, os túbulos dentinários encontram-se dispostos de forma irregular, com amplas áreas de intervalo contendo matriz não mineralizada, tendem a ser mais largos em diâmetro e menos numerosos quando comparados à dentina de um dente não afetado, e podem ainda encontrar-se ocluídos tal como as câmaras pulpares e canais radiculares (25). Imagens radiográficas podem revelar alterações que por vezes não são visíveis na inspeção dentária.



Figura 10 – Dentes translúcidos e escurecidos em doente com Dentinogenesis Imperfecta

Imagem retirada de: Holt R, Roberts G, Scully C (2001) Oral health and disease. West J Med. 174:199–202.

Estatura

A baixa estatura é a característica secundária da OI mais prevalente. Os indivíduos do tipo I, tem um crescimento paralelo à curva normal, e a altura final será apenas uns centímetros mais baixa do que os seus parentes do mesmo género (22). Crianças com os tipos III ou IV da doença, geralmente deixam de acompanhar a curva normal do crescimento ao 1 ano de idade, mantendo uma fase de plateau ou crescimento lento até aos 4 ou 5 anos. A partir dos 5 anos, as crianças do tipo IV frequentemente conseguem ter um crescimento paralelo à curva normal, no entanto já não é possível compensar o atraso que ocorreu durante a fase de plateau, portanto a estatura final será comparável à de um jovem adolescente. Os indivíduos do tipo III tem uma taxa de

crescimento aumentado após a fase de plateau, no entanto não acompanha a curva normal e a estatura final será comparável á de uma criança pré púbere.

Indivíduos com formas severas da doença podem apresentar baixa estatura devido a compressão das vertebbras, escoliose severa, deformidades dos membros inferiores e disrupção dos discos epifisários, contudo o crescimento também pode estar comprometido mesmo na ausência destas alterações (Fig. 11). A causa desta baixa estatura ainda não está totalmente esclarecida. Foi sugerido que se trate de um mecanismo de proteção, uma vez que menor peso causará menor stress ósseo e consequentemente menor probabilidade de haver fraturas (26).

A OI não afeta o desenvolvimento cognitivo, no entanto devido ao enfraquecimento da musculatura, pode ser necessário recorrer a terapia da fala para a criança aprender a controlar os músculos da cavidade oral. Os grupos musculares principais podem ter o seu desenvolvimento comprometido pelas fraturas recorrentes. É comum haver dor articular na região lombar e ancas devido a hiperlaxidez articular, bem como alguma dificuldade na sustentação da cabeça.



Figura 11 – Menina de 10 anos com OI tipo III, tem 88 cm de comprimento, deformação severa dos membros e caixa torácica.

Imagem retirada de: van Dijk FS, et al. (2011) Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples Mol Syndromol. 2:1–20

Complicações auditivas

Cerca de 50% dos doentes tem uma perda significativa da função auditiva. Pode ocorrer por defeito de condução, neurosensorial, ou misto (27). Geralmente é bilateral e manifesta-se entre a primeira e quarta década de vida. Estudos moleculares revelaram que a perda de audição ocorre independentemente do tipo da doença ou da mutação genética presente (28). Na maioria dos casos, o défice auditivo é detetado apenas ao

exame audiométrico realizado durante a infância ou adolescência. Estudos demonstraram que cerca de 5% das crianças testadas, apresentaram uma perda de audição de 20dB (29). Os mecanismos que levam à perda da função auditiva ainda não estão bem esclarecidos, no entanto, pensa-se que a perda neurosensorial seja consequência da atrofia das células ciliadas cocleares, da estria vascular e ainda da formação anormal de osso na cóclea e estruturas adjacentes. A perda da função de condução está frequentemente associada a fixação do estribo, ou a presença de fraturas nos ramos do estribo e ainda hipervascularização da mucosa (30).

Complicações pulmonares e cardiovasculares

As manifestações extraesqueléticas nos sistemas respiratório e cardiovascular são a maior causa de morbidade e mortalidade diretamente relacionada com a OI (31). As principais causas de morte são a insuficiência respiratória ou pneumonia. Geralmente os doentes apresentam cifoescoliose (Fig. 12), colapso vertebral, alterações da caixa torácica como pectus excavatum ou carinatum, e ainda fraturas das costelas, que contribuem para doença pulmonar restritiva (22).



Figura 12 – Raio X mostra escoliose torácica de 59 graus.

Imagem retirada de: Lee DY, Cho TJ, Choi IH, Chung CY, WJ, Kim JH (2006) Clinical and Radiological Manifestations of Osteogenesis Imperfecta Type V. J Korean Med Sci. 21:709–714.

No entanto, foi sugerido que nem sempre as complicações cardiopulmonares surgem secundárias a alterações do esqueleto, mas que podem ser também derivadas de alterações do tecido devido as mutações do colagénio, que causariam hipoplasia

pulmonar, presente em alguns doentes, embora ainda não esteja esclarecido qual o seu mecanismo (32,33,34). As características a nível do esqueleto, bem como a inatividade associada a mobilidade restringida a cadeira de rodas, predispõem estes doentes a múltiplas pneumonias. Este atingimento pulmonar pode evoluir para cor pulmonale numa fase mais avançada da doença (35). Achados cardiovasculares incluem insuficiência valvular, que se manifesta mais frequentemente por dilatação da raiz da aorta em adultos, e é também responsável pela ocorrência de regurgitação aórtica. Estão também descritos defeitos no septo atrial e espessamento da parede ventricular esquerda (36,37).

Complicações neurológicas

Várias alterações neurológicas são comuns na OI, incluindo macrocefalia, hidrocefalia, siringomielia e invaginação basilar. Entre os 2 e 3 anos de idade, a circunferência cefálica pode rapidamente ultrapassar as linhas dos percentis para a idade. A invaginação basilar é rara, e ocorre geralmente em doentes com OI severa, mas as suas consequências são devastadoras. É causada pela instabilidade do ligamento cranio-cervical ao nível de C1-C2, resultando em compressão da medula com progressiva tetraparesia e perturbações respiratórias (22). Progredir lentamente durante a infância, e evidências radiológicas podem ser encontradas anos antes do aparecimento de sintomas. Também pode ocorrer Platibasia, que consiste no achatamento da base do crânio que produz estiramento dos nervos inferiores do crânio. As crianças devem ser rastreadas a cada 2 ou 3 anos por tomografia computadorizada (TC), e seguidas anualmente por ressonância magnética (RM) caso exista evolução dos sinais radiográficos de invaginação basilar. Os sinais clínicos típicos desta complicação são cefaleias, disfagia, ataxia, vertigens, náuseas, nistagmo, alterações da sensação ao nível da face, e se não foram tratados, podem rapidamente progredir para um declínio neurológico (38,39).

Complicações Ortopédicas

No doente com OI, há um estímulo aumentado á síntese óssea durante a fase de crescimento. As moléculas produzidas são defeituosas e ficam retidas no RE em vez de serem libertadas para o citoplasma. Isto leva a uma hiperestimulação que parece levar a um esgotamento das células tronco, resultando em diminuição do número dos osteoblastos na superfície óssea. Entretanto a matriz óssea anormal continua a estimular os osteoclastos numa tentativa de reabsorver e eliminar o tecido defeituoso. Verifica-se então uma anulação da produção aumentada do tecido ósseo, causando assim um crescimento lento e insuficiente com variáveis graus de osteopenia em relação ao esperado para sexo e idade. Após a puberdade, quando cessa o estímulo para o

crescimento linear, a produção de colagénio tem como objetivo apenas a remodelação. Nesta fase há uma visível melhoria da fragilidade óssea com aumento da massa óssea e redução da taxa de fraturas (26). A idade da primeira fratura e a sua frequência varia muito entre os doentes. Geralmente quanto mais cedo ocorre a primeira fratura mais severa será a doença. As fraturas são mais frequentes nos ossos longos, sendo o fémur o mais afetado. A maior parte das vezes ocorrem na convexidade do osso. Quase sempre existem múltiplas fraturas no mesmo osso (58). É importante instruir as mães ou cuidadores a manipularem e transportarem os doentes.

Diagnóstico

O diagnóstico de OI geralmente é feito através de critérios clínicos. Uma anamnese completa e um exame físico atento permitem diagnosticar a maioria dos casos. É importante avaliar os antecedentes familiares inquirindo acerca de fraturas, perda de audição, DI, altura dos adultos, background racial e consanguinidade. O exame físico inclui a medidas de comprimento e circunferência cefálica, bem como as proporções dos vários segmentos. A presença de fraturas, escleróticas azuis e DI, bem como outras características já descritas é suficiente para estabelecer um diagnóstico. Nem sempre estes sinais são óbvios ou surgem associados, sendo necessário excluir outras patologias que podem confundir-se com a OI. O diagnóstico diferencial varia com a severidade da doença e com a idade do doente. Na ultrassonografia (US) pré-natal, uma OI severa pode ser confundida com Displasia Tanatofórica, Acondrogéne tipo I, Displasia Campomélica, pois em todas pode existir macrocefalia e membros curtos. Posteriormente, outros diagnósticos diferenciais importantes incluem casos de abuso doméstico, que geralmente se encontra associado a equimoses ou hematomas, défices nutricionais, metástases ósseas, neoplasias, Leucemia, Osteoporose Idiopática Juvenil, Doença de Menkes, Síndrome de Bruck, Síndrome de Cole-Carpenter, Síndrome de Ehlers-Danlos, Acondroplasia (22,35,40).

Os exames laboratoriais de rotina, como o doseamento sérico de cálcio, fosforo, fosfatase alcalina e hormona paratiroideia, geralmente encontram-se dentro dos valores normais. Eles são uteis para excluir outras patologias ósseas de origem metabólica. Os achados histológicos da biopsia óssea incluem quase sempre uma largura do córtex reduzida e trabéculas ósseas mais estreitas e em menor número do que o normal. Os exames auxiliares de diagnósticos disponíveis incluem o Raio-X. Com radiografia simples dos ossos longos nas incidências anteroposterior (AP) e perfil para evidenciar

fraturas, calos ósseos ou deformidades (Fig. 13), encurtamento dos ossos longos, osteopenia. A Radiografia panorâmica da coluna em AP e perfil para evidenciar a escoliose e compressão vertebral. A radiografia simples do crânio em perfil para demonstrar a presença de ossos wormianos e outras alterações características da doença.



Figura 13 – Imagem radiográfica mostrando várias fraturas e deformidades do membro inferior de uma criança.

Imagem retirada de: Alanay Y, Lachman RS (2011) A Review of the Principles of Radiological Assessment of Skeletal Dysplasias. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 3:163–178.

A Densitometria Óssea em doentes com fraturas permite identificar a densidade mineral óssea como causa das fraturas, embora esta nem sempre esteja diminuída nos doentes ligeiros. Pode também ser útil na avaliação do desenvolvimento esquelético de crianças, alterações durante a menopausa, o efeito das lesões, o risco para fraturas, e ainda a resposta aos tratamentos. Apesar de caro, é um exame fácil, seguro, não invasivo, a exposição a radiação é baixa, e quase sempre está disponível. Deve ser efetuada apenas anualmente, uma vez que as alterações da massa óssea ocorrem lentamente mesmo em doentes (41). A Tomografia Computorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) não são geralmente utilizadas como auxiliares de diagnóstico, mas sim para avaliar as complicações da doença como a invaginação basilar, e compressões medulares. Com evidências claras obtidas através da clínica e imagiologia, a confirmação do diagnóstico é feita através de testes laboratoriais. Testes bioquímicos e moleculares permitem estudar qualitativamente e quantitativamente o colagénio produzido. A biópsia

de pele é necessária para efetuar testes bioquímicos que evidenciam defeitos moleculares do procologénio tipo I, através de culturas de fibroblastos que são incubados com aminoácidos radioativos, produzem procologénio que posteriormente é analisado por eletroforese em gel. Amostras de sangue ou saliva são necessárias para testes moleculares que permitem estudar o ADN para pesquisa de mutações tanto para as formas dominantes como para as formas recessivas. A análise molecular inclui sequenciamento do ADN, pesquisa de mutações, deleções ou duplicações nos genes COL1A1 e COL1A2 seguidos dos restantes genes implicados nas formas recessivas da doença. Estes estão disponíveis apenas em laboratórios especializados e são pedidos pelo geneticista (40).

O diagnóstico pré-natal (DPN) permite detetar a doença in útero, e é útil para casais em que um dos dois é afetado, ou que já tenham tido pelo menos um filho com a doença, ou ainda um familiar com a doença. O aconselhamento genético é importante para definir qual o melhor método para o diagnóstico, bem como na tomada de decisões pelo casal relativamente a futuras gestações, sendo em alguns casos dificultado pela incerteza em relação à forma de hereditariedade (20). O estabelecimento de um DPN não obriga à interrupção da gravidez, mas permite tomar medidas de precaução durante a gestação e parto. Existem três métodos para DPN, no entanto nem todos estão sempre disponíveis. Cada gravidez deve ser avaliada individualmente para decidir qual dos métodos será mais útil a cada caso. A ultrassonografia (USG) pode ser efetuada entre a 14^a e 18^a semana de gestação, e diagnosticar casos de OI severa. É o procedimento menos invasivo, e portanto o que acarreta menos riscos. No entanto, em formas ligeiras da doença podem não ser visíveis alterações no feto, e ainda há a possibilidade de outras patologias com uma apresentação semelhante, dificultem o correto diagnóstico, portanto outros exames podem ser necessários para a sua confirmação. Recentemente foi efetuado um estudo na Tailândia em que se concluiu que a USG em 3D é mais precisa que a 2D, pois permite ter uma visão mais real e detalhada do feto, detetando alterações que passam despercebidas nas imagens a 2 dimensões. Esta pode vir a ser uma ferramenta preciosa no DPN (42). Uma amostra das vilosidades coriônicas pode ser obtida entre a 10^a e 14^a semanas de gestação, com um risco de abortamento de 1%, permite testar as células das vilosidades coriônicas através de testes bioquímicos e moleculares (43,44). A amniocentese pode ser feita entre a 14^a e 18^a semanas, com um risco de abortamento de 1 em 200, permite testar as células fetais presentes no líquido amniótico, através de testes moleculares, mas não bioquímicos, pois verificou-se que os amniócitos produzem cadeias $\alpha 1$ em excesso, estas formam homodímeros que podem resultar em resultados falsos positivos (45). Os últimos dois são testes invasivos, e são úteis para pesquisa de defeitos no colagénio ou mutações genéticas no caso de casais

que já tenham a mutação identificada. O DPN através de estudos radiológicos maternos que costumava ser indicado na 20ª semana de gestação, está atualmente em declínio face ao aparecimento da ultrassonografia. Por outro lado é útil para confirmação radiológica dos achados da USG servindo como um suporte diagnóstico. A fetoscopia utilizada em outras épocas está atualmente em desuso face ao alto risco bem como a sua baixa eficiência. A decisão se o parto será vaginal ou por cesariana é individual e dependente de cada caso no que diz respeito as condições da grávida e do feto. É sabido que existem riscos num parto em que a mãe ou o feto ou ambos são portadores de OI., portanto os riscos devem ser avaliados por uma equipa multidisciplinar (46). Segundo a Osteogenesis Imperfecta Foundation (OIF) não é possível inferir qual dos dois é mais eficaz, pois não existem evidências de que a cesariana tenha melhores resultados do que o parto vaginal (47). O diagnóstico pré-implantação (DPI) com a intenção de interrupção da gravidez ou a seleção de embrião, também é possível através da técnica de PCR (48).

Tratamento

A OI é uma patologia para a qual ainda não existe cura. Os tratamentos atuais visam a prevenir e tratar fraturas, prevenir e corrigir deformidades e contraturas resultantes da posição, aumentar a força muscular e movimentos articulares, reduzir a fragilidade óssea aumentando a densidade óssea, corrigir o alinhamento incorreto dos membros inferiores e desenvolver estratégias compensatórias, melhorar a capacidade psicomotora e do desenvolvimento das crianças, minimizar a dor e maximizar a mobilidade e independência dos doentes, com consequente melhoria da qualidade de vida. Estão disponíveis três tipos de tratamento que incluem tratamento médico, cirúrgico e farmacológico.

A doença afeta não só o indivíduo, mas também a sua família. O grau de mudança de vida provocado pelo aparecimento da doença depende da sua severidade e da presença de outros membros da família também afetados. É importante compreender os aspetos psicológicos e sociais da OI bem como a forma como estes podem influenciar o doente e a família. O terapeuta ocupacional, através dos seus conhecimentos e recursos, atuará na adaptação ao ambiente, na orientação familiar quanto à manipulação da criança e seu condicionamento físico, e promoverá a máxima independência das atividades de vida diária, como vestir, alimentar, tomar banho, estudar e brincar. O terapeuta aplicará diversas atividades construtivas simulando situações de vida normal ou trabalho normal, prestando assistência nas incapacidades físicas, psíquicas e sociais

e minimizando-as ao longo do tratamento. Com a intervenção da equipa multidisciplinar, procura-se diminuir a baixa autoestima e depressão das doentes, promovendo uma melhoria na qualidade de vida e encorajando nas crianças o desenvolvimento intelectual e académico.

O tratamento médico é feito através de terapias de reabilitação, fisioterapia, atividade física e utilização de suportes ortopédicos. É importante minimizar o tempo de imobilização dos doentes durante o período de recuperação de fraturas, pois esta acarreta uma perda de massa muscular, de densidade óssea e deterioração da função cardiovascular, levando a um ciclo vicioso de fratura, imobilização, osteoporose, refratura, que tem de ser evitado. Por este motivo é também aconselhada terapia de reabilitação e fisioterapia durante o período de cura de fraturas, antes e após a alta hospitalar (49). Deve ser feita com ajuda de pessoal especializado. Uma opção com bons resultados é a natação e exercício feitos dentro de água, pois esta permite a movimentação com menor dor, aumentando a força muscular e melhorando a função respiratória (50). Um estudo concluiu que a utilização da plataforma vibratória em crianças e adolescentes imobilizados ajuda a aumentar a densidade óssea, aumentar a força muscular e flexibilidade (51). Doentes com alterações da caixa torácica podem necessitar de ventilação auxiliar. É importante que a função pulmonar seja avaliada com alguma frequência desde a infância, pois uma manutenção precoce da doença pulmonar, feita com broncodilatadores, pode atrasar ou até mesmo impedir a necessidade crónica de oxigénio.

O tratamento cirúrgico é da máxima importância na melhoria do prognóstico. No tratamento das fraturas, estão disponíveis várias modalidades cirúrgicas e material disponível que tem de se adequar a cada situação tendo em conta os riscos cirúrgicos comuns a todas as cirurgias e riscos específicos inerentes à condição do doente, nomeadamente a fragilidade cervical durante a intubação. É importante ter em conta que o osso cortical se encontra diminuído na OI, e que durante a recuperação é aconselhado minimizar o tempo de imobilização. As fraturas são abordadas conforme a condição do doente e a decisão do tratamento tem de ser feita para cada doente individualmente. O tratamento de fraturas pode ser conservador ou cirúrgico. O tratamento conservador inclui a redução fechada e imobilização com utilização de gesso ou tração cutânea/esquelética. No entanto é desaconselhado devido ao longo período de tempo necessário para a recuperação, sendo mais utilizada em fraturas dos membros superiores. O tratamento cirúrgico inclui redução fechada ou aberta, osteotaxia, osteossíntese com fixação interna ou externa utilizando cavilhas, placas e parafusos (52). O método mais referido na literatura é a colocação de cavilhas intramedulares (Fig. 14).



Figura 14 – Raio X dos membros inferiores mostra uma densidade óssea reduzida, os perónios são tortuosos, e ainda as cavilhas endomedulares em posição, em doente com OI tipo IV.

Imagem retirada de: van Dijk FS, et al. (2011) Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples Mol Syndromol. 2:1–20

São colocadas muitas vezes após realização de osteotomia, e são frequentemente utilizadas em doentes com OI. O procedimento de osteotomia seguida de colocação de cavilha endomedular é chamado de Operação de Sofield-Millar. Existem vários tipos de cavilha, adequadas ao tamanho do osso e a possibilidade do seu crescimento. As cavilhas podem ser não telescópicas ou telescópicas. As últimas alongam-se progressivamente de acordo com o crescimento dos ossos e não necessitam, portanto de substituições periódicas. Está demonstrada a redução na frequência de fraturas, e eficácia na prevenção e correção de deformidades. Um estudo retrospectivo realizado no serviço de Ortopedia do Hospital Dona Estefânia, mostra que esta intervenção é mais frequente no fémur e tibia, que a colocação das cavilhas telescópicas antes dos 3 anos e meio de idade melhora o desenvolvimento psicomotor. A complicação major é a migração da cavilha. No caso de novas fraturas, as cavilhas impedem o desalinhamento e diminuem o tempo de cura e a necessidade de talas ou gesso (53,54). Recentemente, o aperfeiçoamento das técnicas permitiram melhorias nos resultados, como se verificou na Operação de Sofield-Millar que foi modificada ao longo dos anos (55,56, 57). Em crianças muito jovens ou cujo estado geral não permita um procedimento cirúrgico complexo,

estão disponíveis procedimentos menos invasivos como a colocação de cavilha não telescópica percutânea (58).

Uma intervenção precoce com a utilização de colar cervical para suporte da região occipitocervical pode atrasar o aparecimento de invaginação basilar (59). Esta pode ser reduzível, em 40% dos casos, ou não reduzível, em 60% dos casos. O tratamento consiste em descompressão da fossa posterior ou fusão occipitocervical no caso de invaginação basilar reduzível, enquanto a não reduzível é tratada por descompressão transoral, transpalatofaríngea ou endoscópica transnasal (60). Apesar de a descompressão apresentar bons resultados, a invaginação basilar irá progredir em 6 anos após a cirurgia, em 80% dos casos (61).

A escoliose também pode ter a sua progressão minimizada ou até ser diminuída se for estabilizada precocemente através de suportes ortopédicos, permitindo melhorias da função respiratória e diminuição da dor. Se a progressão ainda assim persistir, deve ser considerada a abordagem cirúrgica, e no caso de doentes com ligeira diminuição da massa óssea, o tratamento é idêntico ao efetuado na escoliose idiopática. A artrodese tem apresentado bons resultados em casos de curvaturas ligeiras, e posterior estabilização da coluna vertebral recorrendo a suportes ortopédicos, como cinta ou colete (62,63). Nos casos em que a escoliose é severa, tem-se verificado que um período de tração esquelética anterior à cirurgia melhora os resultados desta (64).

Algumas crianças podem necessitar de aparelhos auditivos. É recomendado que seja efetuado o rastreio auditivo periodicamente, em crianças com OI. A intervenção cirúrgica pode ser necessária se os aparelhos não cobrirem o défice auditivo. A estapedectomia tem apresentado bons resultados, no entanto não é aconselhado efetuar esta cirurgia por rotina, uma vez que a fragilidade dos ossos do ouvido é responsável por uma grande percentagem de casos em que os resultados não são satisfatórios a longo termo. Esta cirurgia corrige o defeito de condução, mas na OI a maior parte dos casos são uma combinação de defeito de condução e neurosensorial, sendo que a última se instala progressivamente, há casos em que as melhorias da estapedectomia são apenas temporárias. Nestes casos, o aparelho auditivo será suficiente para corrigir o défice auditivo neurosensorial (65,66). Estão descritos alguns casos de inserção de implantes cocleares, com bons resultados a curto termo, no entanto os dados são limitados no que diz respeito a melhorias na audição a longo termo. É uma cirurgia desafiante devido à hipervascularização da mucosa do ouvido médio, mas permite a recuperação da audição em doentes com surdez neurosensorial profunda (67). Os riscos deste procedimento incluem o mal posicionamento dos eletrodos, com posterior complicação associada a estimulação do nervo facial (68,69).

O tratamento farmacológico deve sempre fazer parte de um plano terapêutico em conjunto com as modalidades atrás mencionadas. Até agora inúmeros tratamentos foram sugeridos, mas nenhum mostrou resultados comprovados no controle da doença. Substâncias como Fluoreto de Sódio, Óxido de Magnésio, Calcitonina e Vitamina D foram utilizados mas os estudos efetuados não são concordantes nos resultados, sendo a eficácia questionável. Foram propostos tratamentos com Hormona do Crescimento (GH), que aumenta a produção de colagénio tipo I a partir da observação de que na puberdade ocorre uma diminuição na incidência de fraturas, ocorrendo um aumento das mesmas após a menopausa. Os valores do Fator de Crescimento tipo Insulina (IGF)-I e do seu ligando (IGFBP)-3, geralmente encontram-se dentro dos valores normais e são raros os doentes com deficiência da GH (70). Ainda assim, estudos foram efetuados para verificar a resposta dos doentes ao tratamento com GH recombinante (rGH), e apenas alguns doentes obtiveram resposta positiva, com aumento da formação de tecido ósseo sendo na maioria doentes do tipo IV. Os doentes do tipo III não responderam ao tratamento, sugerindo que o aumento da reabsorção óssea excedeu a capacidade dos osteoblastos sintetizarem matriz óssea. (71). Os BP como o Pamidronato, tem sido utilizados com muito bons resultados a curto prazo, no que diz respeito ao aumento da densidade óssea, e são na realidade o único fármaco aprovado para o tratamento da OI (Fig. 15).

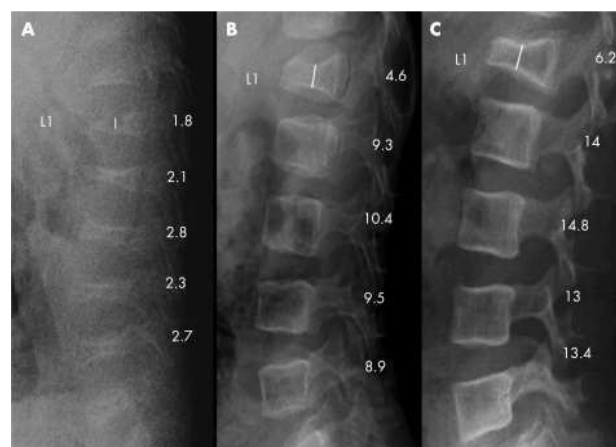


Figura 15 – Aumento da mineralização vertebral, durante 3 anos de tratamento com bifosfonatos, em menino com OI tipo IV. A – Antes do tratamento. B e C – Após 1,5 e 3 anos de tratamento

Imagem retirada de: Åström E, Jorulf H, Söderhäll S (2007) Intravenous pamidronate treatment of infants with severe osteogenesis imperfecta. Arch Dis Child. 92:332–338.

No entanto os seus benefícios a longo prazo ainda não estão comprovados, sendo que alguns autores defendem que em última análise, este tratamento não diminui o número de fraturas dos ossos longo (72). A forma de administração preferencial é a intravenosa cíclica, uma vez que a absorção gastrointestinal não é uniforme (73,74) Os doentes que mais beneficiam desta terapia são as crianças abaixo de 2 anos de idade, visto que é neste período da vida que ocorre crescimento e desenvolvimento mais rápidos (75). A dosagem adequada ainda não está estabelecida. Alguns efeitos não desejados estão associados ao seu uso prolongado, como a diminuição do osso cortical, aumento do período de cura pós osteotomia, e ainda osteonecrose mandibular (76). Alguns autores sugeriram que a administração de agentes que promovem a produção, como a GH, em combinação com agentes de diminuem a reabsorção óssea, como os bifosfonatos (BP), pode ser uma grande aposta no tratamento da OI (77). Suplementos nutricionais á base de cálcio e vitamina D, não reúnem consenso como sendo uma boa estratégia na prevenção de fraturas e melhoria do estado geral do doente.

Novas terapêuticas para o futuro incluem o Transplante da Medula Óssea (TMO), em que são transplantadas células tronco com a capacidade de diferenciação em osteoblastos, bem como o transplante de células estromais que produzem fatores de crescimento ósseo. Já foi testada em humanos e murinos com bons resultados, necessitando ainda de muita investigação (78,79,80). Desenvolver uma terapia genética para a OI é complicado dada a heterogeneidade da doença, no entanto estão em curso diversos estudos neste sentido. Ela baseia-se na supressão do alelo mutante utilizando ribozimas e oligonucleótidos nonsense (81,82).

Prognóstico

O prognóstico varia muito entre doentes, depende do tipo de OI, da severidade da doença e dos tratamentos disponíveis. O tipo I é o mais comum, e a esperança média de vida destes doentes é a normal, e a sua qualidade de vida pode ser elevada se tiverem um bom acompanhamento e tratamento adequados. O tipo II é a forma mais severa e letal. Se sobreviverem ao parto, os recém-nascidos geralmente morrem nos primeiros 2 meses de vida. Existem casos que chegaram a completar um ano de vida, acabando por morrer por insuficiência respiratória ou pneumonias múltiplas. O tipo III é também uma forma severa que apesar de geralmente ter uma esperança de vida algo diminuída, os doentes tem uma qualidade de vida bastante reduzida devido as fraturas recorrentes desde muito cedo e pouca independência, necessitando muitas vezes de cadeiras de

rodas. O tipo IV pode ser moderado a severo, é muito semelhante ao tipo I, embora muitos doentes necessitem de auxiliares de marcha, a sua esperança de vida é normal.

A abordagem terapêutica tem de ser feita por uma equipa multidisciplinar, e varia muito de doente para doente uma vez que a OI apresenta uma grande variabilidade de fenótipos. Esta equipa multidisciplinar pode incluir fisioterapeutas, enfermeiros, médicos de família, pediatras, ortopedistas, endocrinologistas, dentistas, cirurgiões, psiquiatras, psicólogos, terapeutas da fala e professores.

Referências Bibliográficas

- 1 Pope FM, Nicholls AC, McPheat J, Talmud P, Owen R (1985) Collagen genes and proteins in osteogenesis imperfecta. *J. Med. Genet.* 22:466-478.
- 2 Byers PH, Starman BJ, Cohn DH, Horwitz AL (1988) A novel mutation causes a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta: an insertion in one alpha-1(I) collagen allele (COL1A1). *J. Biol. Chem.* 263:7855-7861.
- 3 Vranka JA, Sakai LY, Bachinger HP (2004) Prolyl 3-hydroxylase 1, enzyme characterization and identification of a novel family of enzymes. *J. Biol. Chem.* 279:23615-23621.
- 4 Barnes AM, Chang W, Morello R, Cabral WA, Weis M, Eyre DR, et al. (2006) Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *New Eng. J. Med.* 355:2757-2764.
- 5 Smith T, Ferreira LR, Hebert C, Norris K, Sauk JJ (1995) Hsp47 and cyclophilin B traverse the endoplasmic reticulum with procollagen into pre-Golgi intermediate vesicles. A role for Hsp47 and cyclophilin B in the export of procollagen from the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* 270:18323–18328.
- 6 Ishida Y, et al. (2009) Autophagic elimination of misfolded procollagen aggregates in the endoplasmic reticulum as a means of cell protection. *Mol Biol Cell.* 20:2744–2754.
- 7 Ishikawa Y, Vranka J, Wirz J, Nagata K, Bachinger HP (2008) The rough endoplasmic reticulum-resident FK506-binding protein FKBP65 is a molecular chaperone that interacts with collagens. *J Biol Chem.* 283:31584–31590.
- 8 Cho J, Lee KE, Lee S, Song SJ, Kim KJ, Jeon D, et al. (2012) A single recurrent mutation in the 5-prime UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am. J. Hum. Genet.* 91:343-348.
- 9 Glorieux H, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers, et al. (2000) Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J. Bone Miner. Res.* 15:1650-1658.

- 10 Cho J, Lee KE, Lee S, Song SJ, Kim KJ, Jeon D, et al. (2012) A single recurrent mutation in the 5-prime UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am. J. Hum. Genet.* 91:343-348.
- 11 Becker J, Semler O, Gilissen C, Li Y, Bolz HJ, Giunta C (2011) Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.* 88:362-371.
- 12 Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley, PJ, Travers R (2002) Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J. Bone Miner. Res.* 17:30-38.
- 13 Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L, et al. (2002) Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 31: 12-18.
- 14 Pyott AM et al. (2011) Mutations in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate osteogenesis imperfecta phenotypes. *Hum. Mol. Genet.* 20:1595-1609.
- 15 Barnes AM et al. (2010) Lack of cyclophilin B in osteogenesis imperfecta with normal collagen folding. *N. Engl. J. Med.* 362:521-528.
- 16 Alanay Y, et al. (2010) Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 86:551–559.
- 17 Christiansen HE, et al. (2010) Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 86:389–398.
- 18 Christiansen HE, et al. (2010) Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 86:389–398.
- 19 Alanay Y, et al. (2010) Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 86:551–559.

- 20 van Dijk FS, et al. (2011) Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples Mol Syndromol. 2:1–20.
- 21 Kelley BP, et al. (2011) Mutations in FKBP10 Cause Recessive Osteogenesis Imperfecta and Bruck Syndrome. J Bone Miner Res. 26:666–672.
- 22 Antonella F, Wayne A, Aileen M (2011) New Perspectives on Osteogenesis Imperfecta. Nature Reviews Endocrinology 7:1-18.
- 23 Chia-Ling T, Yng-Tzer L, Yai-Tin L (2003) Dentinogenesis Imperfecta Associated with Osteogenesis Imperfecta: Report of Two Cases Chang Gung Med J 26:138-143.
- 24 Mantuanelli R, et al. (2012) Dentinogenesis imperfecta type II: approach for dental treatment. Rev. odontol. 41:433-437.
- 25 Tatiana C, Rhyna C, Inês CL (2011) Dentinogênese imperfeita: breve revisão Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 52:52-55.
- 26 Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH (2003) Height and Weight Development During Four Years of Therapy with Cyclical Intravenous Pamidronate in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta Types I, III and IV. Pediatrics. 111:1030-1036.
- 27 Kuurila, K. et al. (2003) Vestibular dysfunction in adult patients with osteogenesis imperfecta. Am. J. Med. Genet. A. 120:350-358.
- 28 Hartikka, H. et al. (2004) Lack of correlation between the type of COL1A1 or COL1A2 mutation and hearing loss in osteogenesis imperfecta patients. Hum. Mutat. 24:147-154.
- 29 Kuurila K, Grenman R, Johansson R, Kaitila I (2000) Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. Eur. J. Pediatr. 159:515-519.
- 30 Swinnen KR, De Leenheer MR, Coucke PJ, Cremers RJ, Dhooge JM (2009) Audiometric, surgical, and genetic findings in 15 ears of patients with osteogenesis imperfecta. Laryngoscope 119:1171–1179.
- 31 McAllion SJ et al. (1996) Paterson CR, Causes of death in osteogenesis imperfecta. J. Clin. Pathol. 49:627-630.

- 32 Shapiro JR et al. (1989) Pulmonary hypoplasia and osteogenesis imperfecta type II with defective synthesis of alpha procollagen. *Bone* 10:165-171.
- 33 Thibeault DW, Pettett G, Mabry SM, Rezaiekhaliq MM (1995) Osteogenesis imperfecta Type IIA and pulmonary hypoplasia with normal alveolar development. *Pediatr. Pulmonol.* 20:301-306.
- 34 Frank T, Christian MC, Martin HA (2012) Cardiopulmonary dysfunction in the Osteogenesis imperfecta mouse model *Aga2* and human patients are caused by bone-independent mechanisms. *Hum. Mol. Genet.* 21:3535-3545.
- 35 Marini JC (2004) *Nelson Textbook of Pediatrics* 16th Edition. Philadelphia, Saunders.
- 36 Bonita RE, Cohen IS, Berko BA (2010) Valvular heart disease in osteogenesis imperfecta: presentation of a case and review of the literature. *Echocardiography* 27:69-73.
- 37 Migliaccio S et al. (2009) Impairment of diastolic function in adult patients affected by osteogenesis imperfecta clinically asymptomatic for cardiac disease: casualty or causality? *Int. J. Cardiol.* 131:200-203.
- 38 Shiro I, Norimitsu W, Naoki I (2011) Factors related to surgical outcome after posterior decompression and fusion for craniocervical junction lesions associated with osteogenesis imperfecta *Eur. Spine J.* 20:320-325.
- 39 Hayesa M, Parkerb G, Ellc J, Sillence D (1999) Basilar impression complicating osteogenesis imperfecta type IV: the clinical and neuroradiological findings in four cases *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:357-364.
- 40 Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, *Harrison's Principles of Internal Medicine* 18th edition United States of America: McGraw-Hill; 2012:363.
- 41 Moore MS, Minch CM, Kruse RW, Harcke HT, Jacobson L, Taylor A (1998) The role of dual energy x-ray absorptiometry in aiding the diagnosis of pediatric osteogenesis imperfecta, *Am J Orthop* 27:797-801.

- 42 Tsai PY, Chang CH, Yu CH, Cheng YC, Chang FM (2012) Three-dimensional ultrasound in the prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta, *Taiwan J Obstet Gynecol.* 51: 387-392.
- 43 Berge LN, Marton V, Tranebjaerg L, Kearney MS, Kiserud T, Oian P (1995) Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta, *Acta Obstet Gynecol Scand.* 74:321-323.
- 44 Pepin M, Atkinson M, Starman BJ, Byers PH (1997) Strategies and outcomes of prenatal diagnosis for osteogenesis imperfecta: a review of biochemical and molecular studies completed in 129 pregnancies. *Prenat Diagn* 17:559-570.
- 45 Engel J, Prockop DJ (1991) The zipper-like folding of collagen triple helices and the effects of mutations that might disrupt the zipper. *Annu Rev Biophys Biophys Chem.* 20:137–152.
- 46 Rabiee M, Etemadi MR (2011) Osteogenesis Imperfecta in Pregnancy: Case Report, *Journal of Family and Reproductive Health* 5:31-33.
- 47 Rachel C, Edith YC, Sarah M, Melanie GP, Peter HB (2001) Osteogenesis Imperfecta: Mode of Delivery and Neonatal Outcome, *Obstetrics & Gynecology* 97:66-69.
- 48 De Vos A et al. (2000) Two pregnancies after preimplantation genetic diagnosis for Osteogenesis imperfecta type I and type IV. *Hum genet* 106:605-613.
- 49 Cho TJ, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Lee KS, Lee DY (2007) Interlocking telescopic rod for patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 89:1028-1035.
- 50 van Brussel M, Takken T, Uiterwaal CS, et al. (2008) Physical training in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr.* 152:111–116.
- 51 Semler O, Fricke O, Vezyroglou K, Stark C, Schoenau E (2007) Preliminary results on the mobility after whole body vibration in immobilized children and adolescents. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 7:77-81.
- 52 Saldanha KA, Saleh M, Bell MJ, Fernandes JÁ (2004) Limb lengthening and correction of deformity in the lower limbs of children with osteogenesis imperfecta *J Bone Joint Surg Br.* 86:259-265.

- 53 Escobar C, Malveiro D, Salgado A, Santos M, Campagnolo LJ, Neves NM (2013) Osteogénese Imperfeita – Experiência do Serviço de Ortopedia do Hospital Dona Estefânia. *Acta Médica Portuguesa* 26:5-11.
- 54 Monti E, MotteS M, Fraschini p, Brunelli P, Forlino A, Venturi G, et al. (2010) Current and emerging treatments for the management of Osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Risk Manag.* 6:367-381.
- 55 Jerosch J, Mazzotti I, Tomasevic M (1998) Complications after treatment of patients with osteogenesis imperfecta with a Bailey – Dubow rod. *Arch Orthop Trauma Surg.* 117:240–245.
- 56 Abulsaad M, Abdelrahman A (2009) Modified Sofield-Millar operation: less invasive surgery of lower limbs in osteogenesis imperfecta *Int Orthop.* 33:527-532.
- 57 Li YH, Chow W, Leong JC (2000) The Sofield-Millar operation in Osteogenesis imperfecta. A modified technique. *J Bone Joint Surg Br.* 82:11-16.
- 58 McHale KA, Tenuta JJ, Tosi LL, McKay DW (1994) Percutaneous intramedullary fixation of long bone deformity in severe osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop.* 305:242–248.
- 59 Menezes AH (2008) Specific entities affecting the craniocervical region: osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management of basilar impression. *Childs Nerv Syst.* 24:1169–1172.
- 60 Hansen MA, da Cruz MJ, Owler BK 2008 Endoscopic transnasal decompression for management of basilar invagination in osteogenesis imperfecta. *J Neurosurg Spine.* 9:354-357.
- 61 Sawin PD, Menezes AH (1997) Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management. *J Neurosurg.* 86:950–960.
- 62 Topouchian V, Finidori G, Glorion C, Padovani JP, Pouliquen JC (2004) Posterior spinal fusion for kypho-scoliosis associated with osteogenesis imperfecta: long-term results *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 90:525-532.

- 63 Hamzaoglu A, Ozturk C, Aydogan M, Tezer M, Aksu N, Bruno MB (2008) Posterior only pedicle screw instrumentation with intraoperative halo-femoral traction in the surgical treatment of severe scoliosis (>100 degrees) *Spine (Phila Pa 1976)* 33:979-983.
- 64 Koller H, Zenner J, Gajic V, Meier O, Ferraris L, Hitzl W (2012) The impact of halo-gravity traction on curve rigidity and pulmonary function in the treatment of severe and rigid scoliosis and kyphoscoliosis: a clinical study and narrative review of the literature *Eur Spine J.* 21:514-529.
- 65 Swinnen FK, De Leenheer EM, Coucke PJ, Cremers CW, Dhooge IJ (2009) Audiometric, surgical, and genetic findings in 15 ears of patients with osteogenesis imperfecta. *Laryngoscope* 119:1171-1179.
- 66 Hultcrantz M, Sääf M (2007) Stapes surgery in osteogenesis imperfecta: a clinical study of 16 patients *Adv Otorhinolaryngol* 65:222-225.
- 67 Streubel SO, Lustig LR (2005) Cochlear implantation in patients with osteogenesis imperfecta *Otolaryngol Head Neck Surg.* 132:735-740.
- 68 Makizumi Y, Kashio A, Sakamoto T, Karino S, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T (2012) Cochlear implantation in a patient with osteogenesis imperfecta *Auris Nasus Larynx*. doi: 10.1016/j.anl.2012.10.006.
- 69 Polak M, Ulubil SA, Hodges AV, Balkany TJ (2006) Revision cochlear implantation for facial nerve stimulation in otosclerosis *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 132:398-404.
- 70 Lund AM, Muller J, Skovby F (1999) Anthropometry of patients with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child.* 80:524-528.
- 71 Marini JC et al. (2003) Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV osteogenesis imperfecta: high predictive value of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen. *J. Bone Miner. Res.* 18:237-243.
- 72 Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, Hill SC et al. (2005) Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis

imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res.* 20:977-86.

73 Cheung MS, Glorieux FH (2008) Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management *Rev Endocr Metab Disord.* 9:153-160.

74 Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F (2009) Intravenous pamidronate in osteogenesis imperfecta type VII. *Calcif Tissue Int.* 84:203-209.

75 Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH (2002) The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 110:1293–1299.

76 Lopes I, Zenha H, Costa H, Barroso J (2009) Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos : Uma Patologia Secundária Grave. *Arq Med* 23:181-185.

77 Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, Franceschi R, Doro F, Gatti D, Zamboni G, Tatò L (2010) GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Endocrinol.* 163:479-87.

78 Guillot PV, et al. (2008) Intrauterine transplantation of human fetal mesenchymal stem cells from first-trimester blood repairs bone and reduces fractures in osteogenesis imperfecta mice. *Blood.* 111:1717–1725.

79 Panaroni C, et al. (2009) In utero transplantation of adult bone marrow decreases perinatal lethality and rescues the bone phenotype in the knockin murine model for classical, dominant osteogenesis imperfecta. *Blood.* 114:459–468.

80 Mehrotra M, Rosol M, Ogawa M, Larue AC (2010) Amelioration of a mouse model of osteogenesis imperfecta with hematopoietic stem cell transplantation: microcomputed tomography studies. *Exp Hematol.* 38:593–602.

81 Dawson PA, Marini JC (2000) Hammerhead ribozymes selectively suppress mutant type I collagen mRNA in osteogenesis imperfecta fibroblasts. *Nucleic Acids Res.* 28:4013–4020.

82 Marijanović I, Radnić M, Matić I, Erceg-Ivkosić I (2010) Osteogenesis imperfecta and achievements in cell and gene therapy *Acta Med Croatica*. 64:191-200.